E.R. : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a/n.v - Site Apollo - Avenue Pascal 2, 4, 6 - 1300 Wavre

LISTE DE PRIX SERETIDE

Nom	Nombres de doses	Prix public
Seretide® Diskus® 100/50 µg	60 doses	€ 33,24
Seretide® Diskus® 250/50 µg	60 doses	€ 41,82
Seretide® Diskus® 500/50 µg	60 doses	€ 54,27
Seretide® Aérosol 50/25 µg	120 doses	€ 33,24
Seretide® Aérosol 125/25 µg	120 doses	€ 41,82
Seretide® Aérosol 250/25 µg	120 doses	€ 54,27

Veuillez signaler les effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain(CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) à l'adresse suivante: adversedrugreactions@afmps.be ou via la 'fiche jaune' disponible sur le site http://www.fagg-afmps.be ou à GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. au numéro 010/85 85 00.

RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament.

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seretide Diskus 50 microgrammes/100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose - BE200855.
Seretide Diskus 50 microgrammes/250 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose - BE200873.
Seretide Diskus 50 microgrammes/500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose - BE200882.

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose unitaire de Seretide contient : 50 microgrammes de salmétérol sous forme de xinafoate de salmétérol et 100, 250 ou 500 microgrammes de propionate de fluticasone.

Indications thérapeutiques

Asthme

Seretide est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande"

ou

- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Remarque : le dosage Seretide Diskus 50 microgrammes/100 microgrammes/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Seretide est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO VEMS < 60 % de la valeur théorique (pré-bronchodilatateur) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur régulier.

Posologie et mode d'administration

Voie inhalée uniquement. Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés. Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. **Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée.** Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. En cas de prise journalière unique, si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin. Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Par exemple, 100 microgrammes de propionate de fluticasone sont approximativement équivalents à 200 microgrammes de dipropionate de béclométasone (BDP) (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

ou

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

ou

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Seretide peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il est essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul.

Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la réduction du traitement.

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Seretide utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 de ces critères de sévérité ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 50 microgrammes/100 microgrammes de Seretide ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Enfants de 4 ans et plus :

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et100 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la dose maximale autorisée de propionate de fluticasone délivrée par Seretide Diskus est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.

Il n'y a aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les enfants de moins de 4 ans.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Adultes :

Une inhalation de 50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Populations à risque :

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Utilisation du Diskus : Après ouverture du dispositif, pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres, la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.

Contre-indications

Seretide est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité (allergie) aux substances actives ou à l'excipient.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seretide Diskus ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus d'asthme qui nécessitent un traitement par un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Le patient sera informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition son médicament destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme. Les patients ne peuvent pas débuter un traitement par Seretide au cours d'une exacerbation, ni au cours d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire au cours d'un traitement par Seretide. On demandera aux patients de poursuivre le traitement et de consulter un médecin si les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés ou s'ils aggravent après l'instauration du traitement par Seretide. Une augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes est le signe d'une détérioration de la maladie. Dans ce cas, le

patient devra consulter son médecin. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. Dès que les symptômes d'asthme sont sous contrôle, on peut envisager de réduire progressivement la dose de Seretide. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la diminution du traitement. Il faut utiliser la plus petite dose efficace de Seretide (voir rubrique 'posologie et mode d'administration'). Chez les patients avec BPCO souffrant d'exacerbations, un traitement par corticoïdes systémiques est habituellement indiqué. Par conséquent, ces patients devront être incités à consulter un médecin si leurs symptômes s'aggravent pendant leur traitement par Seretide. Chez les patients asthmatiques, le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une décompensation symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical. Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. Dans de rares cas, Seretide peut occasionner des arythmies cardiaques comme de la tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles et de la fibrillation auriculaire, ainsi qu'une faible diminution transitoire du taux sérique de potassium à des doses thérapeutiques élevées. Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de maladies cardiovasculaires sévères, de troubles du rythme cardiaque, de diabète, de thyréotoxicose, de hypokaliémie non corrigée ou chez les patients prédisposés à présenter des taux de potassium sérique faibles. Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 'effets indésirables'). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques. Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation, doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement par Seretide Diskus, à un examen clinique du patient et une thérapeutique alternative si nécessaire. Seretide contient jusqu'à 12,5 mg de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose. La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants). **En conséquence, il est important que le patient soit suivi régulièrement et que la dose de corticostéroïde soit réduite à la dose minimale conduisant à un contrôle efficace de l'asthme.**

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne en favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguës ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 microgrammes. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentassions par voie générale peut être nécessaire. L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis. Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie

est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants de CYP3A. L'étude TORCH a montré une augmentation du nombre de cas rapportés d'infection des voies respiratoires inférieures (notamment de pneumonies et de bronchites) chez des patients souffrant de BPCO traités par Seretide 50/500 microgrammes deux fois par jour par rapport au placebo ainsi que dans les études SCO40043 et SCO1000250 qui ont comparé une dose plus faible de Seretide non approuvée dans la BPCO, 50/250 microgrammes deux fois par jour, à 50 microgrammes deux fois par jour de salmétérol seul (voir la rubrique 'effets indésirables'). Une incidence similaire de cas de pneumonie a été observée dans les groupes Seretide de toutes les études. Dans l'étude TORCH, les patients plus âgés, les patients ayant un indice de masse corporelle plus bas (<25kg/m^2) et les patients très sévèrement atteints (VEMS <30% des valeurs prédites) étaient plus à risque de pneumonie et ce, indépendamment du traitement. Les médecins doivent rester vigilants au développement possible d'une pneumonie ou d'autres infections des voies respiratoires inférieures chez les patients atteints de BPCO étant donné que les signes cliniques de ces infections se superposent souvent avec ceux d'une exacerbation. Lorsqu'un patient atteint de BPCO sévère présente une pneumonie, le traitement par Seretide doit être revu. Des données provenant d'une étude clinique à grande échelle (étude SMART : Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) semblent indiquer que les patients africains-américains présentent un risque d'événements respiratoires graves ou d'évolution fatale accru lorsqu'ils utilisent du salmétérol, par rapport au placebo. On ignore si ceci est dû à des facteurs pharmacogénétiques ou à d'autres facteurs. On demandera donc aux patients d'origine noire africaine ou afro-antillaise de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent au cours de l'utilisation du Seretide.
L'utilisation concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol. Cela peut conduire à une augmentation de l'incidence des effets systémiques (par exemple, prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par du salmétérol.
Population pédiatrique
Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥1000 microgrammes par jour) peuvent être particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent apparaître, en particulier lors de traitements à fortes doses prescrits sur une longue durée. Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une insuffisance surrénalienne, des crises d'insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité. La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. **La dose de corticoïde à inhaler doit être réduite à la plus petite dose permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.**

Effets indésirables

Comme Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, on peut s'attendre à rencontrer le type et la gravité des effets indésirables associés à chaque composé. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation. Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et <1/100), rare (≥ 1/10.000 et < 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles). Les fréquences sont issues des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

Classe organique	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent[1,3]
	Bronchite	Fréquent[1,3]

Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de : Réactions cutanées d'hypersensibilité Angiœdème (principalement œdème facial et oropharyngé) Symptômes respiratoires (dyspnée) Symptômes respiratoires (bronchospasme) Réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique.	 Peu fréquent Rare Peu fréquent Rare Rare
Troubles endocriniens	Syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse	Rare[4]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Hyperglycémie	Fréquent[3] Peu fréquent[4]
Troubles psychiatriques	Anxiété Troubles du sommeil Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité (principalement chez les enfants) Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Maux de tête Tremblements	Très fréquent[1] Peu fréquent
Troubles oculaires	Cataracte Glaucome	Peu fréquent Rare[4]
Troubles cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent
Troubles	Nasopharyngite	Très fréquent[2,3]

respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Gêne pharyngée Raucité de la voix/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Fréquent Fréquent Fréquent [1,3] Rare[4]
Troubles de la peau et des tissues sous-cutanés	Contusions	Fréquent[1,3]
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires Fractures traumatiques Arthralgies Myalgies	Fréquent Fréquent[1,3] Fréquent Fréquent

1. Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.
2. Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo
3. Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude BPCO
4. Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'

Description d'effets indésirables sélectionnés

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques du bêta-2 mimétique, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Dû à la présence de propionate de fluticasone, une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée peuvent survenir chez certains patients. Elles peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau après utilisation de Seretide. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide Diskus.

Population pédiatrique

Les effets systémiques possibles incluent le Syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale et un ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ').

Les enfants peuvent également être sujets à de l'anxiété, des troubles du sommeil et des modifications comportementales, y compris de l'hyperactivité et de l'irritabilité.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6 - B-1300 Wavre

MODE DE DELIVRANCE : sur prescription médicale

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 09/2013 (version 64)

RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament.

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seretide 25 microgrammes/50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - BE220683

Seretide 25 microgrammes/125 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - BE220692

Seretide 25 microgrammes/250 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - BE220701

Classe pharmacothérapeutique : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose unitaire de Seretide contient :

25 microgrammes de salmétérol sous forme de xinafoate de salmétérol et 50, 125 ou 250 microgrammes de propionate de fluticasone (délivrée à partir de la valve du flacon).

Soit, 21 microgrammes de salmétérol et 44, 110 ou 220 microgrammes de propionate de fluticasone délivrés à partir du pulvérisateur (dose délivrée).

Indications thérapeutiques

Seretide est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients, insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »

ou

- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Posologie et mode d'administration

Voie inhalée uniquement.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Le dosage ne sera modifié que sur avis médical. **Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée**. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. En cas de prise journalière unique, si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage Seretide 25 microgrammes/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Par exemple, 100 microgrammes de propionate de fluticasone sont approximativement équivalents à 200 microgrammes de dipropionate de béclométasone (BDP) (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

<u>Posologie préconisée :</u>

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

ou

Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 125 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.
ou
Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Seretide peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il est essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la réduction du traitement.

Il n'a pas été établi de bénéfice évident de Seretide utilisé en traitement d'initiation par rapport à un traitement inhalé par propionate de fluticasone seul, lorsque 1 à 2 de ces critères de sévérité ne sont pas présents. Dans la majorité des cas, le traitement de première intention demeure l'administration de corticoïdes inhalés seuls. Seretide n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme léger. Le dosage 25 microgrammes/50 microgrammes de Seretide ne convient pas aux adultes et aux enfants atteints d'asthme sévère ; la dose appropriée de corticoïdes inhalés devra être ajustée individuellement avant d'instaurer un traitement par une association fixe chez des patients atteints d'asthme sévère.

Enfants de 4 ans et plus :

Deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.

Il n'y a aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les enfants de moins de 4 ans.

Les enfants en dessous de 12 ans peuvent éprouver des difficultés à synchroniser la délivrance d'une dose de l'aérosol et l'inspiration. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec l'aérosol est recommandée chez les patients qui ont/qui sont susceptibles d'éprouver des difficultés à coordonner l'inspiration et la délivrance de la dose.

Une étude clinique récente a démontré que les enfants utilisant une chambre d'inhalation obtenaient une exposition au médicament similaire à celle observée chez des adultes n'utilisant pas de chambre d'inhalation ou chez des enfants utilisant le Diskus, ce qui confirme le fait que les chambres d'inhalation permettent de compenser une mauvaise technique d'utilisation de l'aérosol.

On peut utiliser la chambre d'inhalation Volumatic ou la chambre d'inhalation AeroChamber Plus (en fonction des directives nationales). Il existe des données limitées montrant une augmentation de l'exposition systémique en cas d'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à la chambre d'inhalation Volumatic (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Il faut apprendre aux patients comment utiliser et entretenir correctement leur inhalateur et la chambre d'inhalation. La technique d'inhalation des patients doit être contrôlée pour garantir une libération optimale du médicament inhalé dans les poumons. **Les patients doivent continuer à utiliser une chambre d'inhalation de même type car le passage à une chambre d'inhalation d'un autre type peut entraîner des modifications de la dose délivrée aux poumons (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**

Après l'introduction d'une chambre d'inhalation ou un changement de chambre d'inhalation, il faut toujours re-titrer la dose jusqu'à atteindre la plus petite dose efficace.

Populations à risque :

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

<u>Mode d'emploi :</u>

Il convient d'informer les patients sur les modalités de fonctionnement de l'aérosol doseur (voir notice).
Durant l'inhalation, le patient doit, de préférence, se tenir assis ou debout. L'aérosol a été conçu pour un usage en position verticale.
Vérification du fonctionnement du dispositif :
Avant la première utilisation, afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression légère de chaque coté, tenir l'aérosol doseur entre les doigts et le pouce (le pouce se trouvant à la base) en dessous de l'embout buccal, bien agiter l'inhalateur et presser sur la cartouche. Il convient d'agiter l'aérosol doseur juste avant chaque pulvérisation. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, retirer le capuchon de l'embout buccal, le patient doit bien agiter l'inhalateur et libérer deux bouffées de produit dans l'air. Chaque fois que l'aérosol est déclenché, le nombre de doses est décompté.
Utilisation de l'aérosol :

1. Les patients doivent retirer le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression légère de chaque coté
2. Les patients doivent vérifier l'intérieur et l'extérieur de l'inhalateur, y compris de l'embout buccal, pour vérifier l'absence de corps étrangers.
3. Les patients doivent bien agiter l'aérosol afin d'éliminer des corps étrangers éventuels et de mélanger le contenu de l'inhalateur de façon homogène.
4. Les patients doivent tenir l'aérosol bien droit entre les doigts et le pouce avec leur pouce à la base, sous l'embout buccal.
5. Les patients doivent expirer autant que possible puis placer l'embout buccal dans leur bouche entre les dents et fermer les lèvres autour. Signaler aux patients qu'ils ne doivent pas mordre l'embout buccal.
6. Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche à travers le dispositif, les patients doivent appuyer fermement vers le bas sur le haut de l'aérosol pour libérer le produit, tout en inspirant régulièrement et profondément.
7. Pendant qu'ils retiennent leur respiration, les patients retireront l'inhalateur de leur bouche et leur doigt du dessus de l'aérosol. Les patients retiendront leur respiration autant que cela leur est possible.
8. Si les patients doivent prendre une seconde inhalation, ils doivent garder l'aérosol doseur bien droit et attendre environ 30 secondes avant de répéter les étapes 3 à 7.
9. Les patients doivent immédiatement remettre le capuchon de l'embout buccal dans son orientation correcte en appuyant fermement sur le capuchon jusqu'au déclic. Le capuchon s'emboîtera dans sa position, cette opération ne nécessite pas de force excessive.

IMPORTANT
Les étapes 5, 6 et 7 ne devront pas être réalisées dans la précipitation. Il est important que le patient débute une respiration aussi lente que possible avant de déclencher son dispositif. Le patient devra s'entraîner les premières fois devant un miroir. S'il voit un peu de « fumée » sortir du haut de l'aérosol doseur ou à la commissure des lèvres, il doit alors recommencer à partir de l'étape 2.
Les patients doivent penser au remplacement de l'aérosol doseur lorsque le compteur affiche le nombre 020. Le compteur s'arrêtera à 000 lorsque toutes les inhalations auront été utilisées. L'aérosol doseur doit être remplacé lorsque le compteur affiche 000.
Les patients ne doivent jamais essayer de modifier les chiffres sur le compteur ou de détacher celui-ci de la cartouche métallique. Le compteur ne peut pas être remis à zéro et reste en permanence attaché à la cartouche.
Nettoyage
Il est conseillé de nettoyer votre aérosol doseur au moins une fois par semaine.

1. Retirer le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne pas retirer la cartouche de son adaptateur en plastique.
3. Essuyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'adaptateur en plastique avec un tissu ou un mouchoir propre et sec.
4. Remettre le capuchon de l'embout buccal dans son orientation correcte. Le capuchon s'emboîtera dans sa position, cette opération ne nécessite pas de force excessive.

NE PAS METTRE LA CARTOUCHE EN METAL DANS L'EAU.

Contre-indications

Seretide est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives ou à l'excipient.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seretide ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus d'asthme qui nécessitent un traitement par un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Le patient sera informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition son médicament destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.

Les patients ne peuvent pas débuter un traitement par Seretide au cours d'une exacerbation, ni au cours d'une aggravation significative ou d'une détérioration aiguë de l'asthme.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire au cours d'un traitement par Seretide. On demandera aux patients de poursuivre le traitement et de consulter un médecin si les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés ou s'ils aggravent après l'instauration du traitement par Seretide.

Une augmentation de l'utilisation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes d'asthme est le signe d'une détérioration de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme peut mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie.

Dès que les symptômes d'asthme sont sous contrôle, on peut envisager de réduire progressivement la dose de Seretide. Il est important de suivre régulièrement les patients au fur et à mesure de la diminution du traitement. Il faut utiliser la plus petite dose efficace de Seretide (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration').

Le traitement par Seretide ne devra pas être interrompu brusquement.

Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, Seretide doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

Dans de rares cas, Seretide peut occasionner des arythmies cardiaques comme de la tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles et de la fibrillation auriculaire, ainsi qu'une faible diminution transitoire du taux sérique de potassium à des doses thérapeutiques élevées. Seretide doit être utilisé avec prudence en cas de maladies cardiovasculaires sévères, de troubles du rythme cardiaque, de diabète, de thyréotoxicose, de hypokaliémie non corrigée ou chez les patients prédisposés à présenter des taux de potassium sérique faibles.

Des augmentations de la glycémie ont été très rarement rapportées (voir rubrique 'Effets indésirables'). Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients diabétiques.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation, doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement par Seretide, à un examen clinique du patient et une thérapeutique alternative si nécessaire.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et dans des cas plus rares, un éventail d'effets psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants). **En conséquence, il est important que le patient soit suivi régulièrement et que la dose de corticostéroïde soit réduite à la dose minimale conduisant à un contrôle efficace de l'asthme.**

L'administration prolongée de doses élevées de corticoïdes par voie inhalée peut provoquer une inhibition de la fonction surrénalienne en favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Des cas d'inhibition de la fonction surrénalienne et d'insuffisance surrénale aiguës ont également été très rarement décrits avec des doses de propionate de fluticasone comprises entre 500 et 1000 microgrammes. Les crises d'insuffisance surrénalienne peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute diminution rapide de la posologie. Le tableau clinique est généralement atypique pouvant comprendre anorexie, douleur abdominale,

perte de poids, fatigue, maux de tête, nausées, vomissements, hypotension, troubles de la conscience, hypoglycémie et convulsions. En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une corticothérapie de supplémentassions par voie générale peut être nécessaire.
L'absorption systémique de salmétérol et de propionate de fluticasone s'effectue essentiellement par les poumons. Comme l'utilisation d'une chambre d'inhalation associée à un aérosol doseur peut augmenter la dose de médicament délivrée aux poumons, il convient de noter que ceci peut éventuellement entraîner une augmentation du risque d'effets secondaires systémiques. Les données de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique ont montré que l'exposition systémique au salmétérol et au propionate de fluticasone peut être augmentée voire doublée en cas d'utilisation d'une chambre d'inhalation AeroChamber associée à l'aérosol doseur, par rapport à une chambre d'inhalation Volumatic.
L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une inhibition des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.
Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants de CYP3A.
Une étude d'une durée de 3 ans menée sur des patients souffrant de BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) a montré une augmentation du nombre de cas rapportés d'infection des voies respiratoires inférieures (notamment de pneumonies et de bronchites) chez les patients traités par Seretide par rapport au placebo (voir la rubrique 'Effets indésirables'). Dans une étude d'une durée de trois ans, les patients plus âgés, les patients ayant un indice de masse corporelle plus bas (<25kg/m^2) et les patients très sévèrement atteints (VEMS <30% des valeurs prédites) étaient plus à risque de pneumonie et ce, indépendamment du traitement. Les médecins doivent rester vigilants au développement possible d'une pneumonie ou d'autres infections des voies respiratoires inférieures chez les patients atteints de BPCO étant donné que les signes cliniques de ces infections se superposent souvent avec ceux d'une exacerbation. Lorsqu'un patient atteint de BPCO sévère présente une pneumonie, le traitement par Seretide doit être revu.
Des données provenant d'une étude clinique à grande échelle (étude SMART: Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) semblent indiquer que les patients afro-américains présentent un risque accru d'événements respiratoires graves ou d'évolution fatale lorsqu'ils utilisent du salmétérol, par rapport au placebo. On ignore si ceci est dû à des facteurs pharmacogénétiques ou à d'autres facteurs. On demandera donc aux patients d'origine noire africaine ou afro-antillaise de poursuivre le traitement mais de consulter un médecin si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent au cours de l'utilisation du Seretide.
L'utilisation concomitante de kétoconazole par voie systémique augmente de manière significative l'exposition systémique au salmétérol. Cela peut conduire à une augmentation de l'incidence des effets systémiques (par exemple, prolongation de l'intervalle QTc et palpitations). Par conséquent, l'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables systémiques d'un traitement par du salmétérol.
<u>Population pédiatrique</u>
Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans recevant de fortes doses de propionate de fluticasone (généralement ≥1000 microgrammes par jour) peuvent être particulièrement à risque. Des effets systémiques peuvent apparaître, en particulier lors de traitements à fortes doses prescrits sur une longue durée. Les effets systémiques possibles incluent un syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une insuffisance surrénalienne, des crises d'insuffisance surrénalienne aiguë et un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et dans des cas plus rares, un éventail d'effets

psychologiques ou comportementaux y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité.
La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée. **La dose de corticoïde à inhaler doit être réduite à la plus petite dose permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme.**

4.8 Effets indésirables

Comme Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, on peut s'attendre à rencontrer le type et la gravité des effets indésirables associés à chaque composé. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation.
Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone sont cités ci-dessous, listés par classe organique et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et <1/100), rare (≥ 1/10000 et < 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles). Les fréquences sont issues des essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération.

Classe organique	Effets indésirables	Fréquence
Infections et Infestations	Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent[1,3]
	Bronchite	Fréquent[1,3]
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de :	
	-Réactions cutanées d'hypersensibilité	Peu fréquent
	-Angiœdème (principalement œdème facial et oropharyngé)	Rare
	-Symptômes respiratoires (dyspnée)	Peu fréquent
	- Symptômes respiratoires (bronchospasme)	Rare
	- Réactions anaphylactiques, y compris un choc anaphylactique.	Rare
Troubles endocriniens	Syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, ralentissement de la croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse.	Rare[4]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Fréquent[3]
	Hyperglycémie	Peu fréquent[4]
Troubles psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Modifications du comportement incluant hyperactivité psychomotrice et irritabilité	Rare

	(principalement chez les enfants) Dépression, agressivité (principalement chez les enfants)	 Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Maux de tête Tremblements	Très fréquent[1] Peu fréquent
Troubles oculaires	Cataracte Glaucome	Peu fréquent Rare[4]
Troubles cardiaques	Palpitations Tachycardie Arythmies cardiaques (y compris tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Nasopharyngite Gêne pharyngée Raucité de la voix/dysphonie Sinusite Bronchospasme paradoxal	Très fréquent[2,3] Fréquent Fréquent Fréquent [1,3] Rare[4]
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Contusions	Fréquent[1,3]
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires Fractures traumatiques Arthralgies Myalgies	Fréquent Fréquent[1,3] Fréquent Fréquent

1. Rapportés fréquemment dans les groupes placebo.
2. Rapportés très fréquemment dans les groupes placebo
3. Rapportés sur une période de 3 ans dans une étude BCPO
4. Voir rubrique ‘Mises en garde spéciales et précautions d’emploi’

Description d’effets indésirables sélectionnés

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacologiques du bêta-2 mimétique, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Dû à la présence de propionate de fluticasone, une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée peuvent survenir chez certains patients. Elles peuvent être réduites par le rinçage

de la bouche à l'eau après utilisation de Seretide. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par Seretide.

Population pédiatrique

Les effets systémiques possibles incluent le Syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale et un ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Les enfants peuvent également être sujets à de l'anxiété, des troubles du sommeil et des modifications comportementales, y compris de l'hyperactivité et de l'irritabilité.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo
Avenue Pascal, 2-4-6
B-1300 Wavre

DATE D'APPROBATION DU TEXTE

A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 05/2013
B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 04/2013 (v57)

MODE DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.